

На правах рукописи

**ВЕРЕМЕЙЧИК ЯНА ВАЛЕРЬЕВНА**

**СИНТЕЗ НОВЫХ СУЛЬФОАМИДОВ РЕАКЦИЕЙ  
ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА**

02.00.03 - органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Казань – 2015

Работа выполнена на кафедре химии Химико-биологического института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Балтийский федеральный университет им. И Канта» Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор  
**Племенков Виталий Владимирович**

**Официальные оппоненты:** **Зык Николай Васильевич,**  
доктор химических наук, профессор кафедры органической химии ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва

**Измestьев Евгений Сергеевич,**  
кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений ФГБУН «Институт органической и физической химии имени А.Е. Арбузова» КНЦ РАН, г. Казань

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань

Защита диссертации состоится «8» октября 2015 года в 15 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 212.081.30 при ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Электронная версия автореферата размещена на официальном сайте ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» <http://www.kpfu.ru>. Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим направлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», отдел аттестации научно-педагогических кадров.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 212.081.30  
кандидат химических наук,

Якимова Людмила Сергеевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Одной из главных проблем современной органической химии является поиск новых веществ с той или иной медико-биологической активностью. Важность этой проблемы привела к тому, что это направление было выделено в самостоятельную специальность «Медицинская химия, 02.00.16», которую в соответствии с классификацией IUPAC определяют как область химических исследований, «связанных с выявлением, развитием, идентификацией и исследованием механизма действия биологически активных соединений на молекулярном уровне. Главное внимание при этом направлено на лекарственные препараты, на интересы медицинской химии, распространяется также на изучение, установление и синтез метаболитов лекарств и родственных соединений».

Основополагающим предметом этого направления для органической химии является рациональное создание химических субстанций с заданными медико-биологическими свойствами.

Основой современного поколения лекарственных препаратов является многочисленная группа антибиотиков, о глобальном значении которых можно и не говорить. Множественность этого типа лекарственных препаратов обусловлена одним их существенным недостатком - у микроорганизмов очень быстро вырабатывается резистентность к их действию, что очевидно обусловлено происхождением этих веществ. В настоящее время создание новых антибиотиков не успевает за мутациями бактерий и им подобных.

Сульфонамиды, препараты предыдущего поколения, принципиально отличаются от антибиотиков тем, что не являются природными соединениями и не имеют аналогов в природе, что в итоге обуславливает низкую резистентность микроорганизмов по отношению к ним. В свое время они были вытеснены из медицинской практики по причине своей малой селективности, по наличию достаточно неприятных побочных эффектов. Но, несмотря на ряд негативных проявлений, некоторые из них до сих пор используются в лечении ряда бактериальных инфекций, например сульфаметоксазол. «Выявление причин, определяющих проявление побочных эффектов сульфонамидных препаратов на молекулярном уровне, может заставить заиграть старую семью лекарственных препаратов новыми красками».

В настоящее время исследования в области синтеза новых соединений сульфонамидной структуры получили «второе дыхание», что обусловлено возрастанием синтетических возможностей органической химии и изучением их медико-биологических свойств широкого спектра действия. Новые реагенты и новые реакции позволяют существенно увеличить структурный банк соединений с сульфонамидным фрагментом в сочетании с другими фармакофорными группами. Результатом этих синтетических возможностей является и расширение спектра биологической активности – наряду с антибактериальной активностью

многие из них обнаруживают действие физиологического плана. Особенно следует отметить для целого ряда новых сульфонамидных субстанций (сульфонамидных препаратов II поколения) перспективу в нейротерапии, при лечении лейкемии, ВИЧ инфекционных заболеваний, диабета, тромбофилии и др.

При решении выше описанных проблем существенное значение приобретают синтетические подходы, отвечающие положениям «зеленой химии» («Green Chemistry»), а именно тем ее пунктам, которые предлагают энергосберегающие, бескатализаторные, малостадийные синтезы. Отдельным акцентом следует выделить структурный протокол данной области – полное определение строения полученных соединений, включая стереохимию синтеза и установление соотношения структура-активность.

**Степень разработанности темы исследования.** Из структурного многообразия сульфонамидных препаратов, синтезируемых в большом количестве в последнее время и связанного с их разнообразной биологической активностью, следует, что исследования в этом направлении остаются весьма перспективными. Как правило, подход к этим соединениям осуществляется достаточно многоступенчатыми синтезами. Мы предлагаем, в качестве одного из направлений синтеза соединений этого класса открытую раньше реакцию ароматических N-сульфиниланилинов с непредельными соединениями, протекающую по схеме Дильса-Альдера, что является достаточно коротким синтетическим путем и приводит к новому виду сульфонамидных субстанций.

**Цели и задачи работы.** Целью настоящей работы является синтез сульфонамидных соединений нового поколения, представляющих собой вещества, сочетающие фармакофорные функции: гибрид сульфонамидного фрагмента и 1,2-тиазинового гетероцикла, используя для этого гетероатомный вариант реакции Дильса-Альдера с участием N-сульфиниланилинов в качестве диенов, с последующим испытанием на биологическую активность.

**Научная новизна работы состоит в следующем:**

- На основе рентгеноструктурных данных замещенных N-сульфиниланилинов впервые установлено наличие внутримолекулярной водородной связи  $[C_{Ar} \square H \cdots O=S=]$ .
- На основании данных РСА и квантово-химических расчетов определены факторы, влияющие на предпочтительность Z-конфигурации N-сульфиниланилинов.
- Впервые определено пространственное строение продуктов реакций N-сульфиниланилинов с норборненами и стереохимия переходного состояния реакций.
- Впервые получена серия циклических замещенных бензо-тиазинсульфинамидов и соответствующих им сульфонамидов.
- Впервые установлена структурная направленность взаимодействия *мета*-замещенных N-сульфиниланилинов в указанной реакции.

- Установлено, что при окислении аддуктов N-сульфиниланилинов и норборадиена образуются соответствующие эпокси-сульфонамиды.

- Обнаружена антибактериальная активность большинства синтезированных N-сульфиниланилинов к ряду штаммов бактерий.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Разработан рациональный подход к синтезу нового типа потенциальных лекарственных субстанций.

Выявленные стереохимические и структурные закономерности гетероатомного варианта реакции Дильса-Альдера позволяют расширить синтетические возможности получения веществ с фармакологической активностью.

Полученные результаты могут быть использованы в учебных целях: при чтении спецкурсов по тонкому органическому синтезу и органической стереохимии.

**Методология и методы исследования.** В рамках проведенных исследований был использован широкий набор методов получения гибридных фармакофоров бензо-тиазинсульфонамидной структуры реакцией Дильса-Альдера и установления структуры и состава полученных соединений (ИК и ЯМР спектроскопия, элементный анализ, РСА). Для определения чувствительности бактерий к синтезированным веществам использовали диско-диффузионный метод в соответствии с Методическими указаниями 4.2.1890-04.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Синтез аддуктов замещенных N-сульфиниланилинов с норборненом и норборнадиеном;
2. Синтез бензо-тиазинсульфонамидов окислением соответствующих бензо-тиазинсульфинамидов;
3. Данные стереохимии присоединения норборнена к N-сульфиниланилинам;
4. Результаты установления внутримолекулярной водородной связи  $[C_{Ar} \square H \cdots O=S=]$ ;
5. Результаты определения антибактериальной активности бензо-тиазинсульфонамидов и бензо-тиазинсульфинамидов;
6. Результаты РСА бензо-тиазинсульфонамидов и бензо-тиазинсульфинамидов.

**Личный вклад соискателя** Соискатель принимал участие в постановке цели и задач исследования, обработке литературных данных, в формировании основных проблем диссертации, в обсуждении, написании и оформлении статей и тезисов докладов. Выводы диссертации полностью основаны на теоретическом и экспериментальном материале, полученном соискателем в ходе выполнения работы. Синтез соединений, исследование образцов на ИК-спектрометре, подготовка образцов к спектроскопии ЯМР и РСА и выводы сделаны самим соискателем. Диссертация написана единолично Веремейчик Я.В., имеет внутреннее единство и целостность и свидетельствует о решающем личном вкладе автора.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность результатов проведенных исследований определяется и подтверждается использованием целого ряда современных физико-химических методов анализа.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертации докладывались на Международном конгрессе «International Congress Organic Chemistry» (Kazan, 2011), VII Международной научной конференции «Кинетика и механизм кристаллизации» (Россия, Иваново, 2012), Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, Репино, 2013).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК и 5 тезисов докладов.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 124 страницах, машинописного текста, содержит 7 таблиц и 35 рисунков. Состоит из введения, трех глав, выводов, списка библиографических источников, включающего 146 ссылок.

В первой главе представлен обзор литературных данных показывающий многообразие современных лекарственных средств, относящихся к группе сульфонамидов, также показан широкий диапазон их лечебного действия.

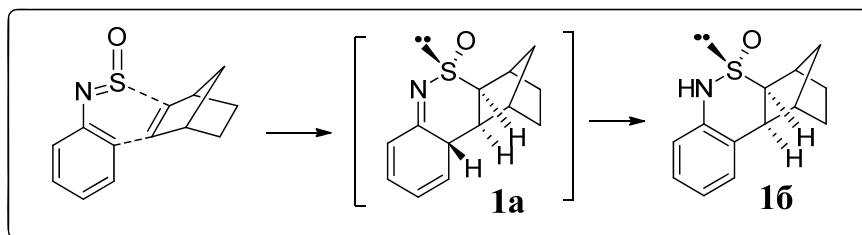
Во второй главе обсуждаются результаты синтеза широкого ряда различных тиониланилинов, аддуктов их взаимодействия с норборненом и норборнадиеном и соответствующих сульфонов.

Третья глава – экспериментальная часть – включает описание проведенных синтетических, физико-химических и физических экспериментов.

**Работа выполнена** в лаборатории «Тонкого химического синтеза» Химико-биологического института Балтийского Федерального Университета им. И. Канта.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

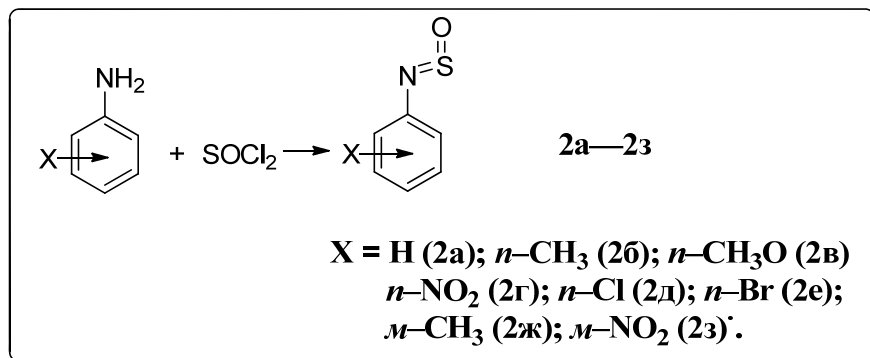
Одним из интересных и перспективных классов веществ, обеспечивающих синтез гетероциклических соединений по схеме Дильса-Альдера, являются *N*-сульфиниланилины, которые могут выступать как в качестве диенофилов, так и в качестве диенов. В последнем случае они реагируют как гетероатомные аналоги стиролов, образуя конденсированные бензо-*орто*-тиазины (**16**), через промежуточный продукт (**1a**). Было отмечено, что при этом в качестве диенофилов эффективны циклоолефины с напряженной двойной связью, такие как циклопентен и норборнен. Бензо-*орто*-тиазины могут



быть легко переведены в соответствующие сульфонамиды реакциями окисления, образуя тем самым гибридные тиазинсульфонамиды.

### 1. Синтез и структура N-сульфиниланилинов

Были синтезированы *мета*- и *пара*-замещенные N-сульфиниланилины, легко получаемые взаимодействием соответствующих анилинов с хлористым тионилем. Реакции выполнялись нагреванием эквимольных количеств реагентов в растворе бензола до прекращения выделения хлористого водорода.



Некоторые из N-сульфиниланилинов (**2а**, **2г**, **2д**, **2е**) были достаточно устойчивы к гидролизу влагой воздуха, что позволило измерить их ИК спектральные характеристики и определить характеристические частоты N-сульфиниланилиновой группы (  $\square$  N = S = O), 1146-1170  $\text{cm}^{-1}$  (о.с.) и 1268-1288  $\text{cm}^{-1}$  (с.).

*Пара*-бром- (**2е**) и *мета*-нитропроизводные (**2з**) были получены в виде достаточно крупных монокристаллов, что позволило провести их рентгеноструктурный анализ и решить вопрос о пространственном строении N-сульфинильной функции в ароматических аминах (Рис. 1).

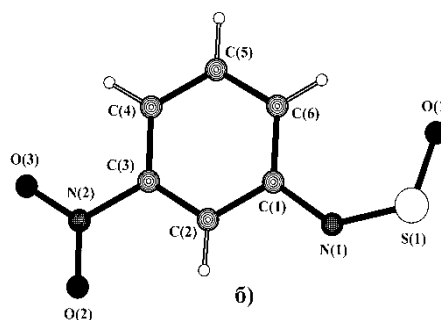
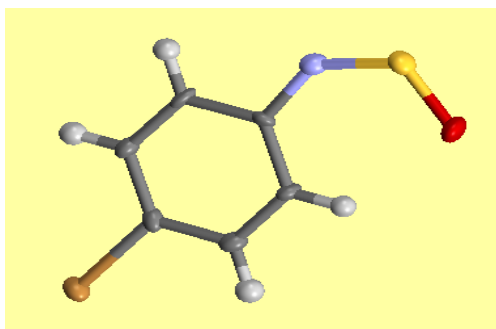


Рис. 1. Структура соединений **2е** и **2з** по данным РСА

Согласно данным РСА молекулы **2е** и **2з** имеют Z-конфигурацию сульфинильной функции, с ее планарным положением относительно бензольного кольца. В кристалле **2е** шестичленный ароматический цикл плоский, в этой же плоскости лежат гетероатомы, что наглядно подтверждается соответствующими торсионными углами, близкими к нулю. В кристалле **2з** конформация несколько иная – сульфинильный фрагмент несколько развернут относительно ароматического фрагмента – значения соответствующих торсионных углов составляют около  $9^0$  для обеих независимых молекул. В молекуле А нитро-группа лежит в

плоскости ароматического цикла, в то время как в молекуле В она несколько развернута относительно этого цикла (Табл. 1).

Обращает на себя внимание короткое расстояние между атомом кислорода и атомом водорода в *орто*-позиции, 2.48 Å для молекулы **2е** и 2.37 Å для молекулы **2з** тогда как сумма их Ван-дер-Ваальсовых радиусов равна 2.72 Å ( $r_O=1.52$  Å,  $r_H=1.20$  Å). Величины  $\Delta r$  равные 0.24 Å для **2е** и 0.35 Å **2з** свидетельствуют о наличии внутримолекулярной  $[C_{Ar} - H \cdots O = S]$  водородной связи, которая вместе с эффектом сопряжения бензольного цикла и кратной связи  $N=S$  стабилизирует планарную форму молекулы и вносит свой вклад в формирование *Z*-конфигурации *N*-сульфиниламинной функции.

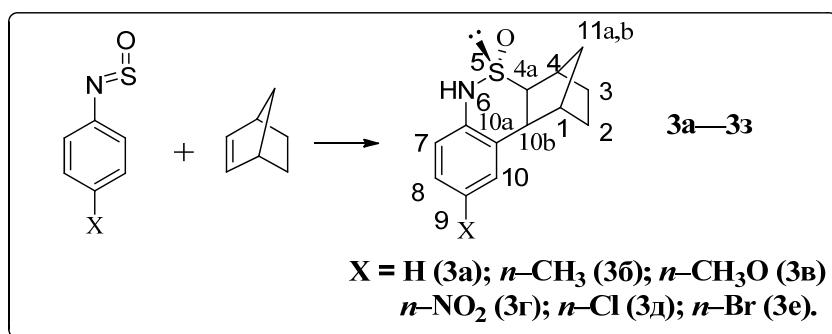
Природа образования водородной связи  $=S=O \cdots H-C_{Ar}(ortho)$ , скорее всего, обусловлена стабилизирующим взаимодействием неподеленной электронной пары (*n*-занятый уровень) атома кислорода сульфинильной функции и свободной молекулярной орбитали бензола  $\sigma$ -симметрии ( $\sigma_s^*$  и  $\sigma_{as}^*$ ).

**Таблица 1.** Избранные геометрические параметры соединений **2е** и **2з** в кристаллах.

	<b>2е</b>	<b>2з</b>	
		Молекула А	Молекула В
$S^I-O^I$	1.467(4)	1.454(1)	1.456(1)
$S^I-N^I$	1.513(5)	1.517(1)	1.517(1)
$N^I-C^I$	1.397(6)	1.412(2)	1.410(2)
$O^I S^I N^I$	$120.5(2)^0$	119.53(8)	119.54(8)
$S^I N^I C^I$	$133.5(4)^0$	130.1(1)	130.8(1)
$O^I S^I N^I C^I$	1.3(7)	0.89(19)	-0.17(18)
$S^I N^I C^I C^6$	-1.2(9)	-9.0(2)	9.8(2)

## 2. Синтез и структура аддуктов *N*-сульфиниланилинов с норборненом

Были проведены реакции *N*-сульфиниланилинов (**2а-2з**) с бицикло[2.2.1]гептеном (норборненом) как при комнатной температуре, так и при температуре водяной бани (90-100 °С) с соотношением реагентов 1:1.5 (*N*-сульфиниланилин : норборнен). В случае жидких *N*-сульфиниланилинов реакции проводились без растворителя, для кристаллических *N*-

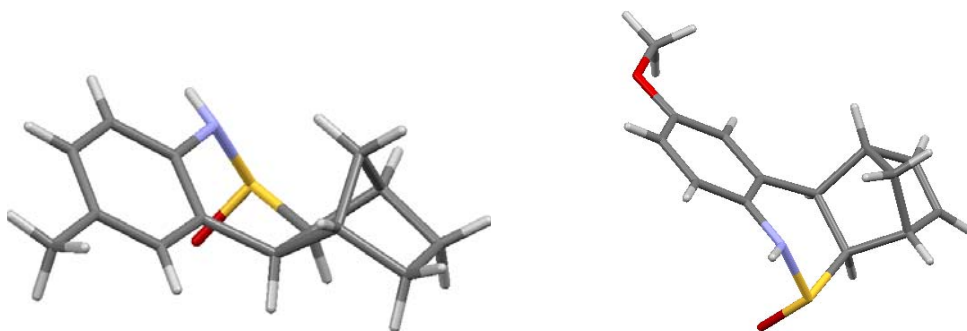




сульфиниланилинов использовали бензол. Реакции выполнялись в запаянных ампулах, поскольку наши гетероатомные диены легко подвергаются гидролизу влагой воздуха. При комнатной температуре выделение кристаллического продукта начиналось через несколько дней и постепенно продолжалось до полного прекращения реакции (до 30 дней). Окончание реакции определялось визуально по прекращению роста кристаллов. В этих условиях аддукты получались с ярко выраженной кристаллической структурой. При повышенной температуре реакция завершалась в течение нескольких часов, но осадок получался мелкокристаллическим.

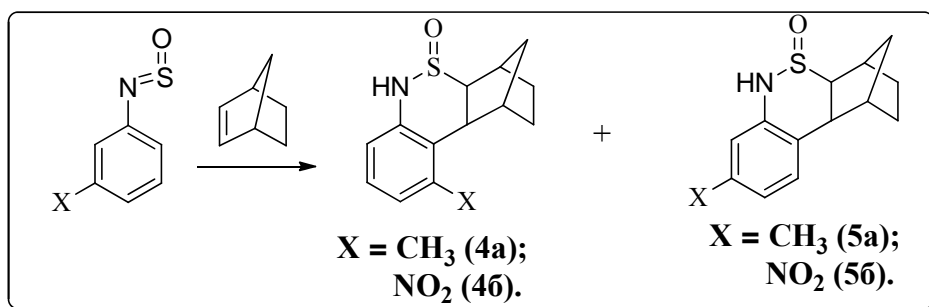
В результате реакции *para*-замещенных *N*-сульфиниланилинов с норборненом получена серия S-оксидов бензо-тиазинов состава 1 : 1 согласно данным элементного анализа (**3а-3е**).

Полная структура аддуктов *para*-замещенных *N*-сульфиниланилинов с норборненом (**3а-3е**) и характер присоединения *N*-сульфиниланилинов к этому диенофилу был установлен на основании рентгеноструктурных данных продуктов взаимодействия *para*-*N*-сульфинилтолуидина **3б** и *para*-*N*-сульфиниланизида **3в** с норборненом (Рис. 2).



**Рис. 2** Геометрия молекул аддуктов *para*-*N*-сульфинилтолуидина (**3б**) и *para*-*N*-сульфиниланизида (**3в**) с норборненом в кристалле.

Также были выполнены реакции *meta*-замещенных *N*-сульфиниланилинов – *meta*-*N*-сульфинилтолуидина **3ж** и *meta*-нитро-*N*-сульфиниланилина **3з** – с норборненом в условиях, описанных выше. В обоих случаях продукты реакции, согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии, являли собой смеси структурных изомеров.



*Meta*-*N*-сульфинилтолуидин образует аддукты **4а** и **5а** в соотношении 1 : 2, *meta*-нитро-*N*-сульфиниланилина – 2 : 1. ИК спектры аддуктов характеризуются колебаниями N-H связи (3137-3161,  $\text{см}^{-1}$ ) и S=O связи (1049-1051,  $\text{см}^{-1}$ ). Система сигналов протонов ароматического цикла изомера **4а** характеризуется одним триплетом и двумя АВ дублетами.

Система сигналов протонов ароматического цикла изомера **5a** характеризуется одним синглетом и двумя АВ дублетами. Система сигналов протонов ароматического цикла изомера **4b** аналогична таковой для соединения **4a**; изомера **5b**, аналогична таковой для соединения **5a**. Система сигналов протонов насыщенного бициклического фрагмента соединений **4a**, **4b**, **5a**, **5b** аналогична таковой для соединений **3a-3e** (Рис. 3).

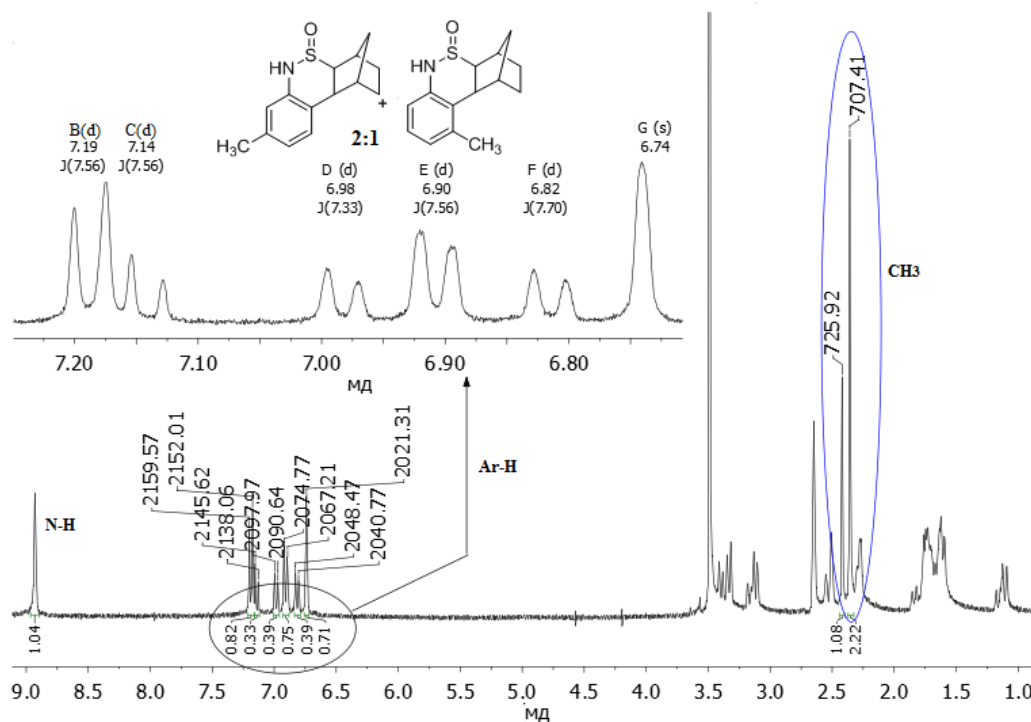


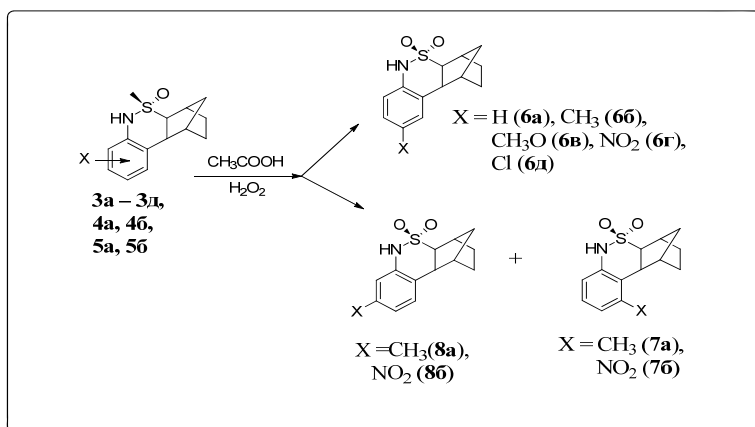
Рис. 3. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  смеси изомеров **4a** и **5a** (в DMSO, 25 °C, 400 МГц).

### 3. Синтез и структура сульфонамидов на основе аддуктов N-сульфиниланилинов с норборненом

Превращение бензо-1,2-тиазинов в соответствующие сульфонамиды было осуществлено действием перекисью водорода в растворе ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре в течение нескольких суток.

В ИК спектрах выделенных кристаллических продуктов окисления *para*-производных (**3a-3д**) присутствовали

характеристические полосы поглощения колебаний  $\text{SO}_2$  группы ( $1130\text{--}1140$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ;  $1321\text{--}1326$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ), при отсутствии полосы поглощения  $\text{S=O}$  связи характерной для исходных сульфинамидов, и колебательные



полосы поглощения N-H связи ( $3220-3265$ ,  $\text{см}^{-1}$ ). Последние существенно сдвинуты в область более высоких частот сравнительно с соответствующими *N*-сульфинамидами. В их спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  система сигналов ароматических протонов для окисленного аддукта незамещенного *N*-сульфиниланилина с норборненом **6a** представлена двумя дублетами и двумя триплетами, для аддуктов *para*-замещенных *N*-сульфиниланилинов с норборненом (**6б-6д**) – одним синглетом и двумя дублетами АВ системы. В системе сигналов бициклического фрагмента характерными являются сигналы протонов *эндо*-метиленового мостика в области 1.07-2.00 м.д. и резонансные сигналы –  $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$  группы в виде мультиплета с интенсивностью 4Н (1.36-1.70 м.д.). Сигналы узловых протонов  $\text{H}^{4a}$  и  $\text{H}^{10b}$  представлены двумя дублетами АВ-системы с (3.34-3.47 м.д.), сигналы узловых протонов  $\text{H}^1$  и  $\text{H}^4$  – двумя уширенными синглетами в области 2.26-2.95 м.д.

При окислении изомерных смесей **4a+5a** и **4б+5б**, в условиях выше описанных, были выделены сульфоны соответствующие мажорным изомерам – **8a** для метилзамещенного и **7б** для нитрозамещенного. В их ИК спектрах присутствовали характеристические полосы поглощения колебаний  $\text{SO}_2$  группы ( $1132-1136$ ,  $1299-1324$ ,  $\text{см}^{-1}$ ), и колебательные полосы поглощения N-H связи ( $3194-3215$   $\text{см}^{-1}$ ). Система сигналов спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **8б** качественно соответствует спектрам соединений **5a**, **5б**, а система сигналов соединения **7a** качественно соответствует спектрам соединений **4a**, **4б**.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  полученных сульфонамидов имели принципиальную структуру сходную со спектрами соответствующих сульфинамидов и отличались от последних лишь смещением некоторых сигналов в более слабые поля по причине большей электроотрицательности сульфонной группы сравнительно с сульфоксидной. Это в первую очередь касается амидных протонов ( $\Delta\delta = 0.8-1.0$  м.д.) и протонов расположенных вблизи этой функции,  $\text{H}^{4a}$  и  $\text{H}^{11b}$  ( $\Delta\delta = 0.2-0.4$  м.д.).

Строение веществ **6г** и **8a** подтверждено данными РСА (Рис. 4).

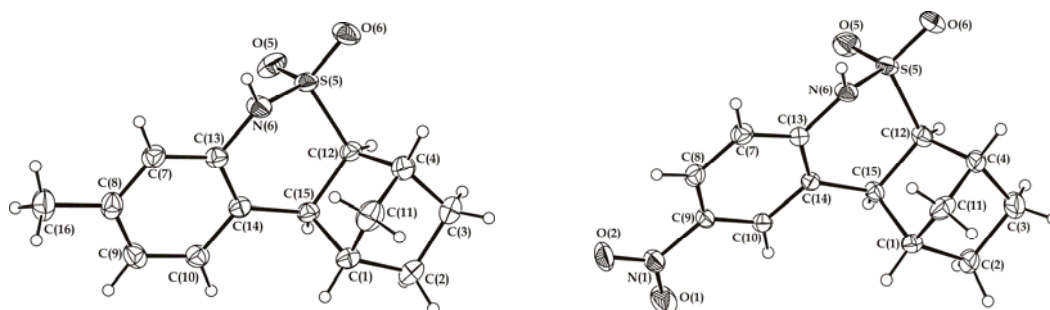
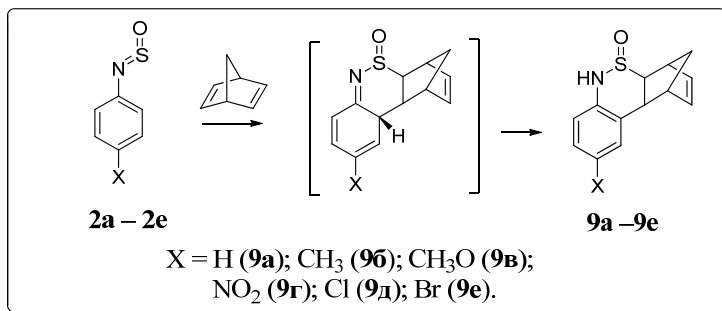


Рис. 4. Геометрия молекул бензо-тиазинсульфонов (**8a**) и (**6г**) в кристалле.

#### 4. Синтез и структура аддуктов *N*-сульфиниланилинов с норборнадиеном

Были проведены реакции *N*-сульфиниланилинов (**2а-2в**, **2д-2ж**) с бицикло[2.2.1.]гептадиеном-2,5 (норборнадиеном) как при комнатной температуре, так и при температуре водяной бани (90-100 °С) с соотношением реагентов 1:1.5 (*N*-сульфиниланилин : норборнадиен). Все реакции *N*-сульфиниланилинов проводились без растворителя, в виду того, что функцию растворителя выполнял норборнадиен (жидкость при комнатной температуре).

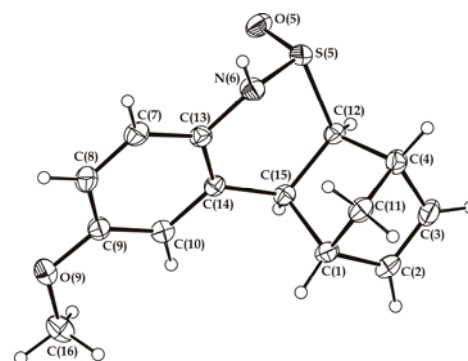
Реакции выполнялись в запаянных ампулах, поскольку наши гетероатомные диены легко подвергаются гидролизу влагой воздуха. При комнатной температуре выделение кристаллического продукта начиналось через несколько дней и постепенно продолжалось до полного прекращения реакции (до 30 дней).



Окончание реакции определялось визуально по прекращению роста кристаллов. В этих условиях аддукты получались с ярко выраженной кристаллической структурой. При повышенной температуре реакция завершалась в течение нескольких часов, но осадок получался мелкокристаллическим.

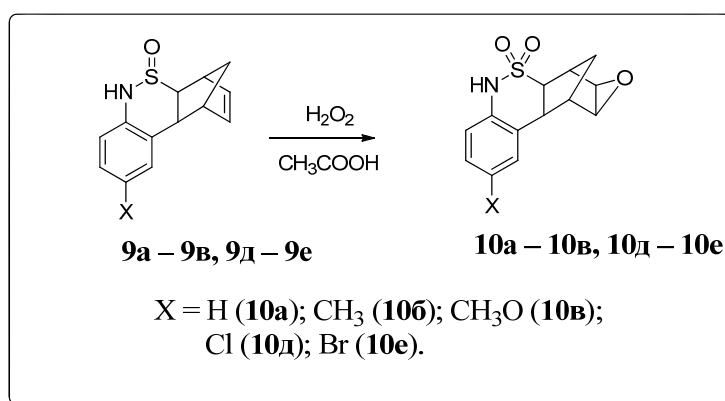
Реакциями *para*-замещенных тиониланилинов с норборнадиеном были получены аддукты бензо-*орто*-тиазиновой структуры (**9а-9е**), в ИК спектрах которых наблюдались характеристические полосы поглощения N-H связей ( $3193-3233$ ,  $cm^{-1}$ ) и S=O связей ( $1055-1063$ ,  $cm^{-1}$ ). В спектрах ЯМР  $^1H$  аддуктов присутствует синглетный сигнал протона N-H группы в области 8.5-9.2 м.д.; система сигналов ароматических протонов для аддукта незамещенного тиониланилина (**9а**) представлена двумя дублетами и двумя триплетами, для аддуктов *para*-замещённых тиониланилинов (**9б-9е**) – одним синглетом и двумя дублетами АВ системы. В системе сигналов бициклического фрагмента характерными являются сигналы протонов при C=C связи, протонов *эндо*-метиленового мостика (АВ-система с  $^2J = 8.6-9.0$  Гц) в области 0.83-1.91 м.д. Сигналы узловых протонов  $H_{4a}$  и  $H_{10b}$  представлены двумя дублетами АВ-системы с  $^3J = 7.6-9.1$  Гц (2.75-3.25 м.д.), сигналы узловых протонов  $H_1$  и  $H_4$  – двумя уширенными синглетами в области 2.40-2.97 м.д. Пространственное строение аддуктов приписано на основании данных полученных нами при исследовании реакций тиониланилинов с норборненом, что было подтверждено данными РСА аддукта **9в** (Рис. 5).

**Рис. 5.** Геометрия молекулы аддукта *para*-N-сульфиниланизидина с норборнадиеном (**9в**) в кристалле.



## 5. Синтез и структура сульфонамидов на основе аддуктов N-сульфиниланилинов с норборнадиеном

Превращение бензо-1,2-тиазинов (**9а-9в**, **9д-9е**) в соответствующие сульфонамиды было осуществлено действием перекисью водорода в растворе ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре в течение нескольких суток. Во всех случаях были получены кристаллические продукты, структура которых была установлена согласно данным ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР, и рентгеноструктурного анализа.



В ИК спектрах присутствовали характеристические полосы поглощения колебаний  $SO_2$  группы ( $1135-1140$ ,  $cm^{-1}$ ;  $1309-1318$ ,  $cm^{-1}$ ), при отсутствии полосы поглощения  $S=O$  связи характерной для исходных сульфинамидов, и колебательные полосы поглощения  $N-H$  связи ( $3253-3263$ ,  $cm^{-1}$ ). Следует отметить существенный сдвиг полос поглощения  $N-H$  связи сульфонамидов в область более высоких частот сравнительно с соответствующими сульфинамидами.

В спектрах ЯМР  $^1H$  продуктов окисления присутствует сигнал протона  $N-H$  группы  $10.2-10.3$  м.д.; система сигналов ароматических протонов для соединения (**10а**) представлена двумя дублетами и двумя триплетами (Рис. 6), для *para*-замещённых продуктов (**10б**, **10в**, **10д**, **10е**) – одним синглетом и двумя дублетами АВ системы. Характерно исчезновение в спектрах ЯМР  $^1H$  всех продуктов окисления сигналов протонов олефинового фрагмента и появление в области резонанса протонов бициклического скелета слабаразрешенной АВ системы двух протонов с  $\delta$   $3.42-3.54$  м.д. и  $^3J=3.5-3.7$  Гц, которые можно приписать эпоксидному фрагменту. Сигналы протонов *эндо*-метиленового мостика (АВ-система с  $^2J = 10.6-10.9$  Гц) в области  $1.08-1.54$  м.д.

Сигналы узловых протонов  $H^{4a}$  и  $H^{10b}$  представлены двумя дублетами АВ-системы с  $^3J = 9.0-9.2$  Гц (3.50-3.63 м.д.), сигналы узловых протонов  $H^1$  и  $H^4$  – двумя уширенными синглетами в области 2.20-3.07 м.д..

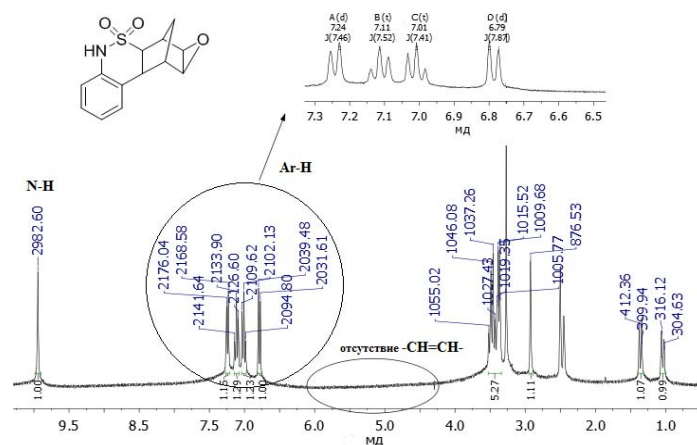


Рис. 6. Спектр ЯМР  $^1H$  соединения **10a** (в DMSO, 25 °C, 400 МГц).

Данные рентгеноструктурного анализа подтверждают тот факт, что наряду с окислением сульфоксидной группы до сульфонной, имеет место окисление олефиновой связи бициклогептенового фрагмента до эпоксидной функции (Рис. 7). При этом следует отметить, что эпексидирование происходит со стороны *эндо*-метиленового мостика, также как и в случае присоединения N-сульфиниланилинового диена. Скорее всего, эти факты обязаны участию орбитального фрагмента  $\pi(CH_2)$  вместе с орбитальным фрагментом  $\pi(C=C)$  в формировании переходного состояния реакции, что было ранее сформулировано в работе. Разрыхляющая комбинация занятых уровней этих фрагментов достаточно эффективно взаимодействует с НСМО соответствующих реагентов согласно правилам сохранения орбитальной симметрии.

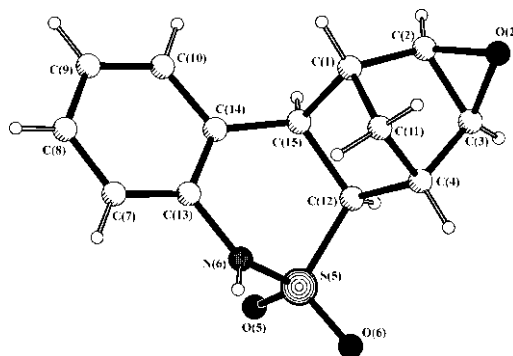


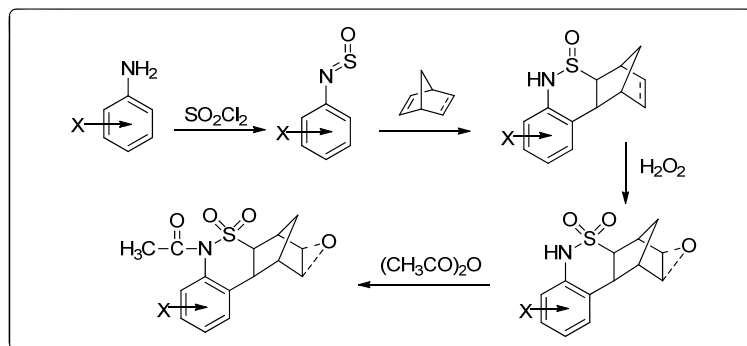
Рис. 7. Геометрия молекулы эпоксида норборнадиенового тиазинсульфонамида (**10a**) в кристалле.

Полученные здесь данные по стереохимии присоединения диенов (N-сульфиниланилинов) и эпексидирование бицикло[2.2.1.]гептенового фрагмента, наряду с данными ряда других работ, позволяют сформулировать правило: присоединение по олефиновой связи бицикло[2.2.1.]гептенового фрагмента молекул всегда происходит со стороны *эндо*-метиленового мостика или его аналога – кислородного мостика.

## 6. Синтез и структура N-ацетилпроизводных тиазинсульфонамидов

Следующим этапом функционализации сульфонамидов с бензотиазиновым скелетом было осуществление их реакции с уксусным ангидридом, которая завершилась образованием соответствующего N-ацетил-

сульфонамида. В ИК спектре N-ацетил производного (**6a**) наряду с полосами колебаний  $\text{SO}_2$  функции ( $1156$  и  $1349 \text{ см}^{-1}$ ) присутствует интенсивная полоса колебаний  $\text{C=O}$  связи ( $1718 \text{ см}^{-1}$ ) и отсутствуют колебательные полосы в



области характерной для N-H связей разного типа ( $>3100 \text{ см}^{-1}$ ). В их спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  присутствуют сигналы ароматических протонов в виде двух триплетов и двух дублетов, синглетный сигнал метильной группы ацетильной функции ( $2.50$  м.д.) и набор сигналов протонов бицикло[2.2.1]гептанового фрагмента в области  $1.1$ - $3.5$  м.д.; характерно также отсутствие каких либо протонных сигналов в области полей более слабых чем  $7.4$  м.д., что также свидетельствует о замещении амидного протона на ацетильную группу (Рис. 8). Настоящая реакция может быть выполнена по схеме «one-pot», начиная от соответствующего анилина.

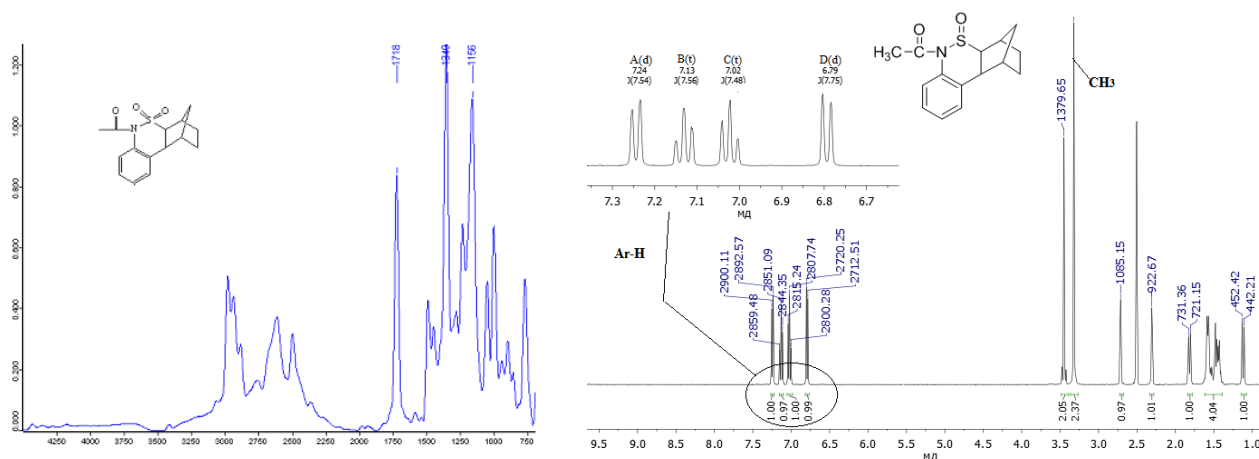
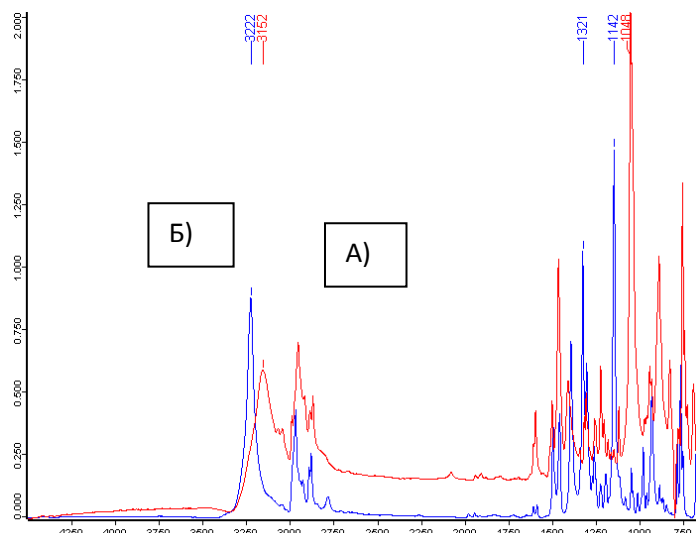


Рис. 8. ИК-спектр (таблетка KBr) и спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **11a** (в DMSO,  $25^\circ\text{C}$ ,  $400 \text{ МГц}$ )

## 7. Спектрально-аналитические характеристики соединений тиазинсульфинамидного и тиазинсульфонамидного рядов

При установлении структур синтезированных бензотиазинсульфинамидов и бензотиазинсульфонамидов методами ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР, были определены реперные зависимости спектральных характеристик от строения продуктов реакций. В ИК спектрах сульфинамидов реперными можно считать полосы поглощения N – H связи ( $3137\text{--}3242\text{ см}^{-1}$ ) и S = O связи ( $1049\text{--}1063\text{ см}^{-1}$ ). При переходе к соответствующим сульфонамидам полосы поглощения N – H связи смещаются в сторону больших частот на  $50\text{--}100\text{ см}^{-1}$ ; исчезает полоса поглощения группы S = O и появляются характеристические полосы поглощения SO<sub>2</sub> функции ( $1300\text{--}1325\text{ см}^{-1}$  и  $1130\text{--}1140\text{ см}^{-1}$ ). При ацелировании сульфонамидов в их ИК спектрах исчезает полоса поглощения N – H группы и проявляется характеристичное поглощение карбонильной группы в области  $1700\text{--}1710\text{ см}^{-1}$ . На рисунке 9 представлены реперные сигналы бензотиазинсульфинамида (а), бензотиазинсульфонамида (б) на совмещенном ИК-спектре.

**Рис. 9.** ИК-спектры с реперными сигналами бензотиазинсульфинамида (А), бензотиазинсульфонамида (Б) и изменения сигналов при переходе от (А) к (Б).



Сигналы протонов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H всех соединений, указанных структур, достаточно логично могут быть разделены

на три характерных группы: сигналы ароматических протонов, сигналы протонов эндо-метиленового мостика и группа сигналов метиновых и метиленовых протонов бициклического фрагмента. Отдельно могут быть рассмотрены сигналы амидного протона, олефиновой связи и метильной группы заместителей.

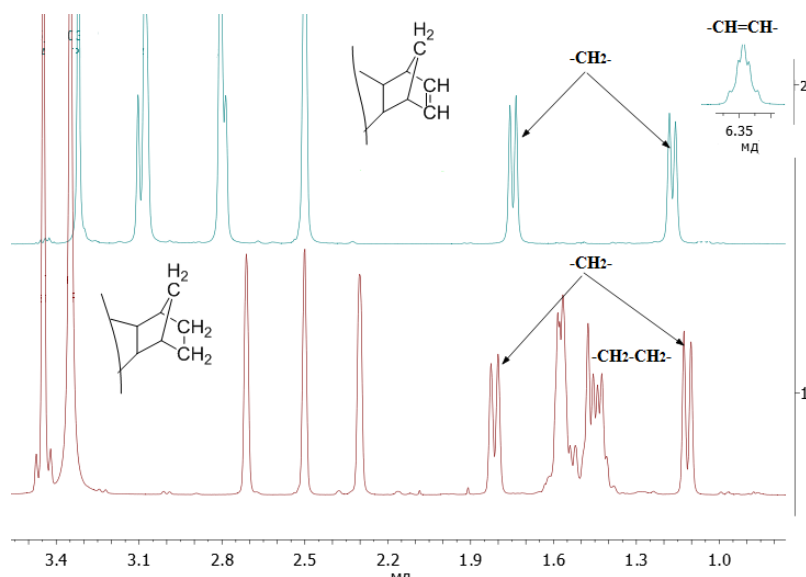
Сигналы ароматических протонов незамещенного бензольного фрагмента представлены двумя дублетами и двумя триплетами, сигналы протонов аддуктов, полученных от *пара*-замещенных N-сульфиниланилинов представлены одним синглетом и двумя дублетами АВ-системы, взаимодействие синглетного протона (H<sup>10</sup>) с ближайшим протоном АВ-системы (H<sup>8</sup>) отмечено КССВ  $^4J \approx 2.0$  Гц. Для аддуктов, полученных из *мета*-замещенных N-сульфиниланилинов, картина сигналов протонов одного из них аналогична вышеописанным



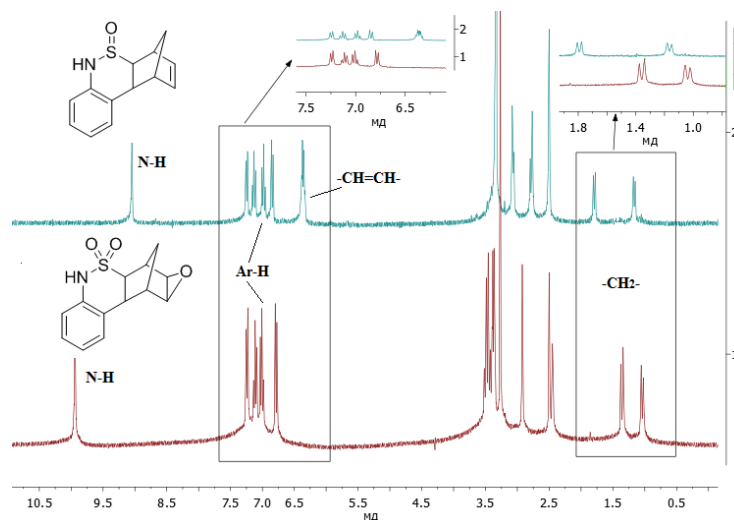
*пара*-производным, сигналы протонов второго изомера представлены одним триплетом и двумя дублетами.

Протоны *эндо*-метиленового мостика резонируют в наиболее сильных полях и характеризуются двумя дублетами АВ-системы с величиной  $^2J \approx 10.0$  Гц, сигналы не осложнены взаимодействием с соседними метиновыми протонами, поскольку соответствующие связи С – Н расположены во взаимоперпендикулярных плоскостях (ортогональны). Положение этой группы сигналов заметно меняется при каких-либо функциональных изменениях в молекуле, что позволяет контролировать либо степень прохождения реакции, либо соотношение изомерных продуктов совместно с картиной сигналов ароматических протонов (Рис. 10, 11).

**Рис. 10.** Фрагмент спектров ЯМР  $^1\text{H}$  (в DMSO, 25 °С, 400 МГц) аддукта с норборненом (1) и аддукта с норборнадиеном (2).



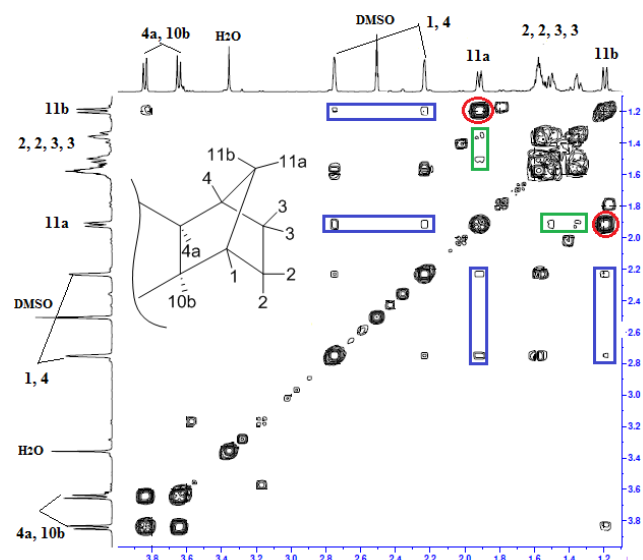
**Рис. 11.** Фрагмент спектров ЯМР  $^1\text{H}$  (в DMSO, 25 °С, 400 МГц) соединения **9a** и соединения **10a**.



Метиленовые и метиновые протоны бициклического фрагмента резонируют в области от 2.0 до 3.5 м.д. и представлены достаточно сложной системой сигналов, которые идентифицируются в каждом отдельном случае. Из этой системы сигналов можно выделить четырехпротонный фрагмент –  $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$  – при углеродах  $\text{C}^2$  и  $\text{C}^3$  в области 1.2 – 1.7 м.д., характерной для аддуктов норборнена и отсутствующей для аддуктов норборнадиена.

Согласно данным двумерного спектра COSY протону  $H^{11a}$  может быть приписан сигнал в области 1.85 м.д., т. к. наблюдаются слабые взаимодействия с протонами фрагмента –  $CH_2 - CH_2 -$ . Тогда протону  $H^{11b}$  логично приписать сигнал 1.2 м.д. Для обоих этих протонов наблюдается заметное взаимодействие с узловыми протонами  $H^1$  и  $H^4$ , что позволяет сделать однозначное отнесение этих узловых протонов – 2.23 и 2.77 м.д. Оставшуюся в спектре АВ-систему двух протонов при 3.65 и 3.85 м.д. следует отнести к  $H^{4a}$  и  $H^{10b}$ . Таким образом, разработана возможность однозначной идентификации всех протонов бициклического фрагмента, что может быть достаточно обосновано использовано при интерпретации ЯМР-спектров аддуктов сульфаниланилинов с норборненом (Рис. 12).

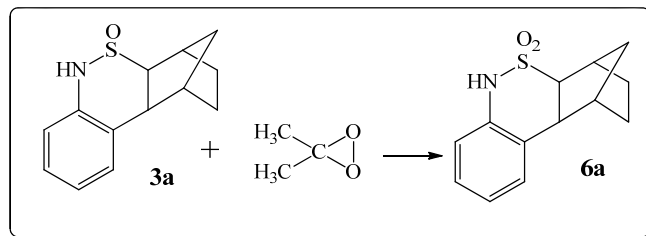
**Рис. 12.** Двумерный спектр COSY соединения **3г** (протоны бициклического фрагмента).



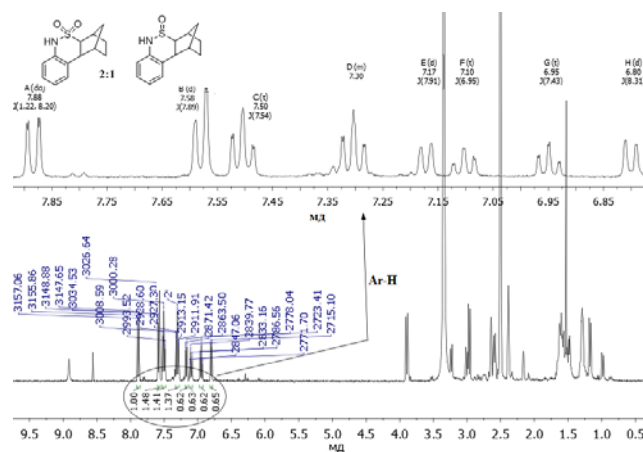
Протон амидного фрагмента резонирует в наиболее слабых полях, от 8.7 до 10.5 м.д., при этом сигналы протонов сульфонамидных производных сдвинуты в более слабые поля относительно сульфинамидных производных приблизительно на 1.0 м.д.

Сигналы протонов олефинового фрагмента норборнадиеновых аддуктов резонируют при 6.0 – 6.4 м.д. и являют собой сложный мультиплет.

Эффективность контроля реакций по реперным сигналам тиазинсульфонамидов и тиазинсульфонамидов продемонстрирована при окислении тиазинсульфонамида **3а** до соответствующего тиазинсульфонамида **6а** диметил-диоксираном. Настоящий окислитель *in situ*, недавно открытый, достаточно широко применяется в последнее время для подобных реакций.



В спектре ЯМР  $^1H$  сырого продукта реакции наблюдаются два комплекта сигналов ароматических протонов, один из которых отвечает исходному веществу **3а**, второй – продукту окисления **6а**. Сравнением интенсивности сигналов соотношение **3а** к **6а** определено как 1:2 (Рис. 13). Использование данного метода окисления для синтеза сульфонамидов очевидно требует существенного избытка окисляющего реагента.



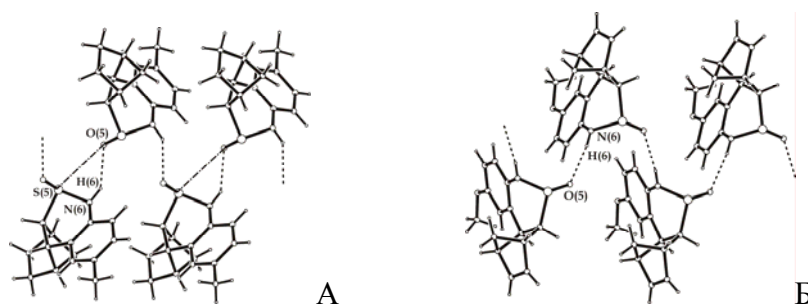
**Рис. 13.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (в DMSO, 25 °C, 400 МГц) смеси соединения **3а** и соединения **6а**.

## 7. Кристаллическая структура циклических сульфин- и сульфонамидов тиазинового ряда: внутри- и межмолекулярные взаимодействия

При рентгеноструктурных исследованиях кристаллов, синтезированных нами сульфин- и сульфонамидов (**3б**, **3в**, **6г**, **8а**, **10а**), были получены данные по кристаллическим упаковкам, позволяющие определить картину межмолекулярных взаимодействий, характеризующих их супрамолекулярные структуры..

В кристаллах **3б**, **3в**, **6г**, **8а**, **10а** наблюдаются различные упаковочные мотивы с образованием супрамолекулярных ассоциатов разного типа за счет классических водородных связей N-H...O.

Посредством взаимодействия N-H...O=S в кристалле сульфоксида **3б** молекулы образуют гомохиральные цепочки вдоль винтовой оси  $2_1$  (Рис. 14 А), в то время как в кристалле структурно-родственного сульфоксида **3в** аналогичные взаимодействия приводят к формированию гетерохиральных цепочек молекул вдоль плоскости скользящего отражения (Рис. 14 Б).

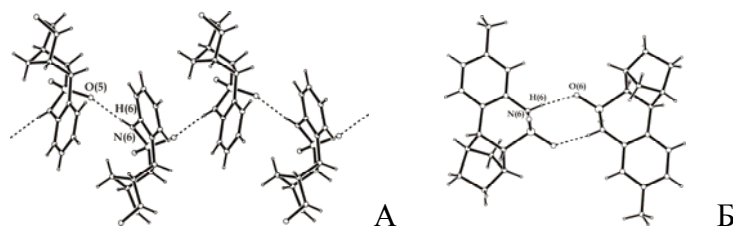


**Рис. 14.** Цепочка молекул **3б** вдоль винтовой оси  $2_1$ , штриховой линией обозначены водородные связи, а штрих-пунктирной – вторичные S...O-взаимодействия (А) и цепочка молекул **3в** вдоль плоскости скользящего отражения, пунктиром обозначены водородные связи (Б).

В кристаллах сульфонов важный вопрос заключается в том, какая из S=O связей будет выступать в роли акцептора протона. Атом кислорода O(5) (*pro-S*) занимает аксиальное

расположение относительно гетероцикла, а атом O(6) (*pro-R*)– экваториальное, и оба стерически доступны для образования водородных связей.

Как показывает анализ упаковки, в сульфонидах **10a** и **8a** эта проблема решается по-разному. В сульфоне **10a** в роли акцептора протона выступает атом кислорода O(5), посредством классических водородных связей образуется гетерохиральная цепочка молекул вдоль плоскости скользящего отражения (Рис. 15 А). В то время как в сульфоне **8a** акцептором протона выступает атом кислорода O(6), посредством водородных связей образуются циклические centrosymmetric димеры (Рис.15 Б.).



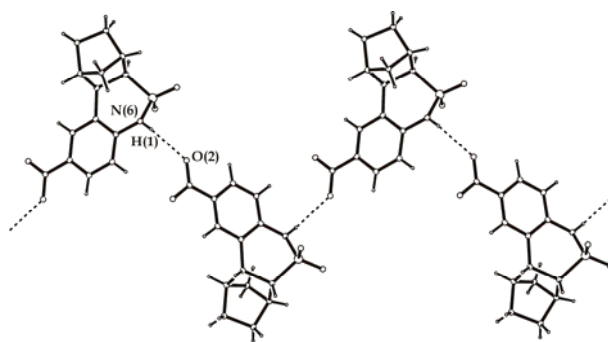
**Рис. 15.** Цепочка молекул **10a** вдоль плоскости скользящего отражения, пунктиром обозначены водородные связи (А) и centrosymmetric димер молекул **8a** в кристалле, пунктиром обозначены водородные связи (Б).

Несмотря на различные мотивы водородных связей, параметры взаимодействий свидетельствуют о примерно одинаковой их прочности (табл. 2). Для обеих молекул в кристалле можно отметить удлинение S=O связи, участвующей в водородном связывании по сравнению с неассоциированной S=O группой.

**Таблица 2.** Параметры межмолекулярных N–H...O связей в кристаллах **3б**, **3в**, **10a**, **8a** и **6г**.

Кристалл	N–H...O	N–H, Å	H...O, Å	N...O, Å	∠N–H...O, °	Операции симметрии
<b>3б</b>	N(6)–H(6)···O(5)	0.86(2)	2.15(2)	2.898(2)	146(2)	$1/2-x, -1/2+y, 1/2-z$
<b>3в</b>	N(6)–H(6)···O(5)	0.81(2)	2.12(2)	2.911(2)	167(2)	$3/2-x, 1/2+y, z$
<b>10a</b>	N(6)–H(6)···O(5)	0.80(3)	2.12(3)	2.884(3)	160(3)	$x, 3/2-y, 1/2+z$
<b>8a</b>	N(6)–H(6)···O(6)	0.84(3)	2.05(3)	2.889(3)	174(2)	$1-x, 1-y, 1-z$
<b>6г</b>	N(6)–H(1)···O(2)	0.79(2)	2.35(2)	3.090(3)	158(2)	$1/2-x, 2-y, -1/2+z$

В кристалле сульфонида **6г** реализуется принципиально другая система водородных связей – в роли акцептора протона выступает атом кислорода нитрогруппы (Рис. 16).



**Рис. 16.** Цепочка молекул **6г** вдоль винтовой оси  $2_1$ , пунктиром обозначены водородные связи.

Таким образом, рентгеноструктурные данные о межмолекулярных взаимодействиях соединений, описанных в этом разделе, свидетельствуют о значимости водородных связей разного типа в формировании кристаллических структур. Особую роль, как в сульфонидах, так и в сульфонидах, играют связи  $N-H \cdots O=S$ , отличающиеся высокой прочностью, что сказывается на высоких температурах плавления и незначительной растворимости в воде и этаноле данных соединений.

## 8. Микробиологическая активность синтезированных соединений

Для определения микробиологической активности синтезированных нами веществ были проведены тесты по оценке чувствительности бактерий нескольких таксонометрических групп. Среди тестируемых штаммов бактерий были как грамположительные (*Micrococcus*, *Staphylococcus*, *aeromonas*), так и граммотрицательные (*Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Citribacter*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Для определения чувствительности бактерий к синтезированным веществам использовали диско-диффузионный метод.

Синтезированные вещества показали достаточно высокую избирательность как между различными штаммами, так и в пределах одного штамма. Бактерии рода *aeromonas* оказались полностью не чувствительными к воздействию предложенных соединений. Максимальную чувствительность проявили штаммы бактерий *Escherichia coli* и *Enterobacter*. Зона задержки роста достигала 11 мм. Остальные штаммы продемонстрировали среднюю чувствительность.

Если говорить об активности синтезированных веществ, то наиболее активным показало себя соединение **6а**. В то время, как максимальную зону поражения показало вещество **10е** по отношению к штамму бактерий *Staphylococcus* с зоной задержки роста 22 мм (Табл. 3).

Для контроля ряд бактерии тестировали по отношению к антибиотикам (ципрофлоксацин, амоксициллин, гентамицин, тетрациклин) – бактерии проявили чувствительность с зоной задержки роста вокруг диска в среднем 3-5 мм.

Таблица 3. Зоны задержки роста тестируемых соединений.

Род бактерий	6в	6б	6а	8а	7б	6г	10е	10а
<i>Aeromonas</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Micrococcus</i>	-	+	+	+	-	-	-	+
		7мм	12мм	12мм				11мм
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+	+	-	+	+
	7мм	10мм	9мм	8мм	9мм		8мм	9мм
<i>Enterobacter</i>	+	-	+	+	+	+	+	+
	7мм		6мм	9мм	11мм	9мм	8мм	9мм
<i>Staphylococcus</i>	+	-	+	+	-	+	+	-
	7мм		6мм	8мм		14мм	22мм	
<i>Citribacter</i>	+	-	+	-	-	+	-	+
	6мм		12мм			6мм		11мм
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	+	-	+	-
					6мм		7мм	

Таким образом, нами разработан протокол создания новой группы сульфонамидных соединений на основе гетероатомной реакции Дильса-Альдера *N*-сульфиниланилинов с норборненами, позволяющий в две-три стадии сформировать молекулярную платформу для синтеза широкого спектра бензо-тиазинсульфонамидных субстанций с потенциальной фармакологической активностью. Показано, что замещенные *N*-сульфиниланилины реагируют в качестве диеновой компоненты с норборненовыми диенофилами образуя бензо-тиазин-сульфинамиды конденсированные с бициклогептеновым фрагментом, окислением которых образуются соответствующие сульфонамиды. В случае окисления аддуктов норборнадиена в молекуле одновременно формируется две фармакофорной группы: сульфонамидная и оксиановая.

Отмечено, что присоединение изученных гетеродиенов к бицикло[2,2,1]гептенам и реакции эпексидирования этого фрагмента протекают со стороны *эндо*-метиленового мостика.

Отработана методика структурного спектрального анализа (ИК-спектроскопия и спектроскопия ЯМР) всего синтетического протокола. Данные РСА позволили определить точную пространственную структуру всех ключевых соединений и характер межмолекулярных взаимодействий, определяющих кристаллическую (супрамолекулярную) структуру веществ.

Первичными испытаниями синтезированных нами веществ на бактерицидную активность показана перспективность комплексного исследования по типу «структура-активность».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Реакциями *N*-сульфиниланилинов, выступающих в качестве диенов в реакции Дильса-Альдера с норборненом и норборнадиеном, синтезирован новый ряд бензо-1,2-тиазин-S-оксидов, с конденсированным бицикло[2,2,1] гептановым фрагментом.

2. Окислением бензо-1,2-тиазин-S-оксидов получены соответствующие бензо-1,2-тиазин-S,S-диоксиды, представляющие собой новый тип сульфонамидных субстанций.
3. Установлено, что в случае окисления норборнадиеновых аддуктов происходит одновременное формирование двух фармакофорных групп: сульфонамидной и оксирановой.
4. Молекулярные структуры продуктов реакции Дильса-Альдера и продуктов окисления, полученные методом РСА, свидетельствуют о присоединении аддендов по двойным связям норборненовой системы со стороны *эндо*-метиленового мостика.
5. На основании данных РСА показано многообразие кристаллических структур, обусловленных эффективными водородными связями  $N-H \cdots O=S$ .
6. Установлено, что кристаллические (супрамолекулярные) структуры полученных сульфинамидов и сульфонамидов принципиально определяются водородными связями  $N-H \cdots O=S$ , образуя полимерные цепочки, форма которых (гомохеральная и гетерохиральная) корректируется межмолекулярными взаимодействиями второго порядка ( $n \rightarrow \pi^*$ ,  $n \rightarrow \sigma^*$ ).
7. На основании первичного антибактериального скрининга синтезированных веществ можно сделать вывод о перспективности исследования этого класса веществ применительно к медико-биологическим проблемам.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

1. **Веремейчик Я.В.** N-сульфиниланилины как диены в реакции Дильса-Альдера. Структурные аспекты. / Я.В. Веремейчик, П.В. Мерабов, О.А. Лодочникова, Д.Б. Криволапов, И.А. Литвинов, Л.В. Спирихин, А.Н. Лобов, В.В. Племенков// ЖОХ. – 2012. – Т.82. – Вып. 8. – С. 1343-1348.
2. **Веремейчик Я.В.** Синтез S-оксидов бензо-*орто*-тиазинов по реакции Дильса-Альдера N-сульфиниланилинов с норборненом / Я.В. Веремейчик, П.В. Мерабов, А.В. Чуйко, О.А. Лодочникова, В.В. Племенков//ЖОрХ. – 2013. – Т.49. – Вып. 11. – С. 1627-1630.
3. **Веремейчик Я.В.** Структурная идентификация сульфонамидов методами ИК и ЯМР спектроскопии / Я.В. Веремейчик, Д.Н. Шурпик, Г.С. Куприянова, В.В. Племенков// Вестник БФУ им. И. Канта. – 2013. – Вып. 4. – С. 52-57.
4. Миронова Е.В. Кристаллическая структура циклических сульфин- и сульфонамидов тиазинового ряда: конформация, внутри- и межмолекулярные взаимодействия / Е.В. Миронова, О.А. Лодочникова, Д.Б. Криволапов, **Я.В. Веремейчик**, В.В. Племенков, И.А. Литвинов//ЖСХ. – 2014. – Т.55. - № 3. – С. 573-581.
5. Plemenkov V.V. Thionilanilines as diene structures in Diels-Alder reactions / V.V. Plemenkov, **Ya.V. Veremeychik**, D.N. Shurpik, I.A. Litvinov, O.A. Lodochnikova, D.B. Krivolapov//Book of Abstracts, International Congress on Organic Chemistry, Kazan, 2011. - С. 175.

6. **Veremeychik Ya.V.** Cyclic sulfonamides as new type of pharmacophores. Synthesis, structure, activity / Ya.V. Veremeychik, V.V. Plemenkov, O.V. Kazimirchenko, V.V. Spirihin, A.N. Lobov// Book of Abstracts, International Congress on Organic Chemistry, Kazan, 2011. - С. 381.
7. Миронова Е.В. Кристаллическая и молекулярная структура новых циклических сульфинил(сульфонил)аминов / Е.В. Миронова, О.А. Лодочникова, **Я.В. Веремейчик**, В.В. Племенков, И.А. Литвинов//Тезисы докладов VII Международной научной конференции «Кинетика и механизм кристаллизации» - Иваново, 2012. – С. 246-247.
8. Веремейчик Я.В. Синтез гибридных тиазинсульфонамидов в качестве потенциальных фармакофорных субстанций / Я.В. Веремейчик, Н.Е. Мороз, О.В. Казимирченко, В.В. Племенков//Тезисы докладов, Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013» - Санкт-Петербург (пос. Репино), 2013. – С. 63.
9. Племенков В.В. Стереохимические аспекты реакции Дильса-Альдера тиониланилинов с бицикло[2.2.1]гептенами / В.В. Племенков, **Я.В. Веремейчик**, О.А. Лодочникова, Г.А. Чмутова // Тезисы докладов, Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013» - Санкт-Петербург (пос. Репино), 2013. – С. 226-227.